Klinische Untersuchungen zum duodenogastralen Reflux bei Patienten mit Ulcus duodeni vor und nach SPV mit Pyloroplastik

Günter Ernst

Diss
München
1984

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

Klinische Untersuchungen zum duodenogastralen Reflux bei Patienten mit Ulcus duodeni vor und nach SPV mit Pyloroplastik.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von
Günter Ernst
aus
München
1984

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Mitberichterstatter:	- - - - - - - - -
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.6.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Frage- und Problemstellung

III. Material und Methode

IV. Ergebnisse

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Anhang (Abbildungen und Tabellen)

VIII. Literaturverzeichnis

I. EINLEITUNG

Von allen Nebenwirkungen nach ulcus-chirurgischen Eingriffen ist die Refluxkrankheit die vielleicht am wenigsten auffällige, aber auch die Krankheit, die bis heute am schlechtesten in den Griff zu bekommen ist.

Der erste, der eine Beziehung zwischen gestörter Pylorusfunktion und der Pathogenese des duodenogastralen Refluxes sah, war J. BOAS (8) im Jahre 1890. Er untersuchte den Magensaft von 50 Patienten und stellte dabei fest, daß "unter gewissen Umständen" Galle und Pankreassaft in den Magen zurücklaufen können, insbesondere bei solchen Patienten auftretend, die unter "habituellem Erbrechen" litten. Er führte diesen Reflux auf eine "Hyperaktivitätsparese des Pylorus" zurück.

1914 erbrachte G.M. SMITH (74) im Tierexperiment den Beweis für die Gewebstoxizität der Galle.

1938 injizierte AUSBÜTTEL (1) Ratten sterile Rindergalle, was sowohl Gewebsnekrosen als auch Magenschleimhautnekrosen zur Folge hatte.

Pathophysiologische Beobachtungen hinsichtlich der Beteiligung bei der Entstehung von Ulcus und Entzündung im nichtoperierten Magen machten 1947 LAMBLING und GOSSET (52). Sie sahen in Röntgenuntersuchungen antipirestalische Bewegung des Duodenums, Dystonie des Pylorus und starken duodenogastralen Reflux. Die Autoren hielten deswegen den duodenalen Reflux für die häufigste Ursache der Gastritis.

Ebenfalls 1947 beobachtete BOLLER (9) eine "Anastomositis" im operierten Magen, entzündlich-ulzeröse Schleimhautveränderungen, die im Anastomosenbereich des operierten Magens zu finden waren.

Erst 1951 erkannte WATKINSON (77) die Bedeutung des Gallerefluxes für die Entstehung des Ulcus Ventriculi. Er führte ihn auf eine "Hyperaktivitätsparese des Pylorus" zurück.

Im gleichen Jahr bewiesen GRANT et alt. (26), CROSS und WANGENSTEEN (15) durch verschiedene Methoden die Pathogenität der Gallen- und Pankreassekrete auf die Magenschleimhaut.

HOLLANDER (31) untersuchte 1954 den Schutzmechanismus der Magenschleimhaut gegen die Selbstverdauung. Den Deckepithelien und dem von diesen sezernierten viskösen Schleim schrieb er Neutralisierungs- bzw. Entgiftungseigenschaften durch chemische Bindung zu. Er sprach dabei von der "two-component mucous barrier". Im ersten Schritt Zerstörung bzw. Verbrauch des Schleims durch exogene Noxen, im zweiten Schritt können die Noxen jetzt direkt auf das darunterliegende Epithel einwirken, die Plasamembranverbindungen lösen und zur Desquamation führen.

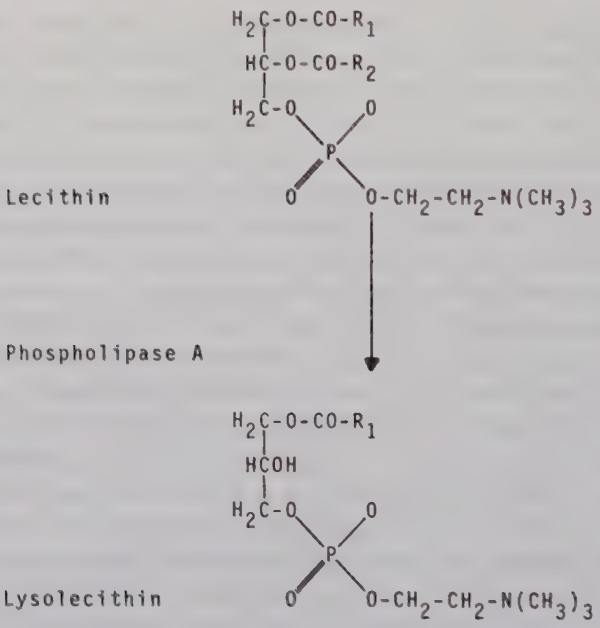
1956 sind es SIURALA und TAWAST (73), die als erste einen Zusammenhang zwischen dem Magencarcinom und dem duodenogastralen Reflux sahen.

Es folgten zahlreiche Untersuchungen der Wirkung der Galle auf die Magenschleimhaut. GEERTUYDEN (24) bewies 1961, daß Galle im gesunden Magen die oberflächliche Schleimhaut auflöst und die Mucinspeicher der darunterliegenden Schleimhautepithelien zerstört. Ist die Schleimhaut schlecht durchblutet, kommt es zu Erosionen und Ulzera (11,55,59,60,81).

Voraussetzung für die Ulzerogenität der Galle ist das gleichzeitige Vorhandensein von Salzsäure (60). Weitere Untersuchungen galten der Zerstörung der Magenschleimhautbarriere durch exogene und endogene Noxen wie Alkohol (12), Aspirin (12,50), Harnstoff (18) und im besonderen Maße Gallensäuren (14,23,41). Hauptaufgaben der Magenschleimhaut sind, eine Barriere darzustellen gegen Selbstandauung und gegen Rückdiffusion von Wasserstoffionen.

Die Zerstörung dieser "Schutzschicht" hat also eine erhöhte Wasserstoffionen-Rückdiffusion, einen Anstieg der intragastralen Natriumkonzentration sowie eine Freisetzung von Pepsin und von Histamin im Magensaft und Magenvenenblut zur Folge; weiter kommt es zu einem Abfall des Magenschleimhaut-Potentials und zu einer vermehrten Schleimhautdurchblutung (60). Für die Stärke der Wasserstoffionen-Rückdiffusion ist die Lokalisation der Läsion von entscheidender Bedeutung.
Die Protonen-Rückdiffusion im Antrumbereich ist hierbei wesentlich ausgeprägter als im Fundus- und Korpusbereich (80) und verursacht durch die azidotische Gewebsschädigung eine Aktivierung der Mastzellen sowie Heparin-, Serotonin- und Histamin-ausschüttung (42). Diese Histaminfreisetzung führt zur Gefäßerweiterung mit konsekutivem Schleimhautödem. Es kommt zur Anoxie, Hyperkapnie und schließlich zur Gewebsnekrose, die wiederum einen verstärkten Rückstrom der Wasserstoffionen ermöglicht (82). Morphologisch- histologisch entspricht dies dem Bild der atrophischen Gastritis. Diesem sich selbst unterhaltenden Zerstörungsvorgang der Magenschleimhaut steht deren enorme Zellregeneration von ca. 500000 cells/min und ein intaktes Puffersystem innerhalb der Zelle entgegen (61). Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Wirkung des Pankreassekrets auf die Magenschleimhaut. Eine Ulzerogenität für das reine Sekret konnte

nicht (19,70) oder nur in geringem Maße (15,53) nachgewiesen werden. Trifft das Pankreassekret jedoch mit Galle zusammen, entsteht das stark zytotoxische Lysolecithin. Hierbei führt die Pankreas-Phospholipase-A zur hydrolytischen Spaltung des Galle-Lecithins zum Lysolecithin (10).



R_1, R_2: Fettsäurereste

Trypsin und Gallensäuren bewirken einen noch schnelleren Ablauf dieser Reaktion (43). Zunehmender pH im resezierten Magen führt zur Anhäufung des Lysolecithins (2). Diese Substanz spielt also für die Pathophysiologie des operierten Magens die Hauptrolle, da im alkalisierten Magenmilieu für die Gallensäuren keine Ulzerogenität nachgewiesen werden konnte. Die Zytotoxizität des Lysolecithins wurde in einer Reihe von Versuchen aufgedeckt. (19,25,57,58,67). In Tierversuchen bewiesen KIVILAAKSO (47,48) und RITCHIE (61), daß sowohl Gallensäuren als auch das Lysolecithin direkte Schäden an der Magenschleimhaut hervorrufen. Ebenfalls wurden durch diese beiden Substanzen Viskosität- und Elastizitätsabnahme des Magenschleims beobachtet (56).

Zusammenfassend kann man nach dem heutigen Stand der Erkenntnis hauptsächlich das Lysolecithin und die Gallensäuren für die Pathogenität des duodenogastralen Refluxes verantwortlich machen. Daneben gehören noch Lecithin, Pankreassekret, Bicarbonat und die Phospholipasen zu den "Reflux-Substanzen", deren Wirkungen und Interaktionen im Milieu des Magens noch weiter untersucht werden müssen.

Die Tatsache und die Art der Pathogenität des duodenogastralen Refluxes hatte bei der immens ansteigenden Zahl von Magenoperationen eine Vielzahl von Korrekturoperationen zur Folge. Als die wohl wirksamste Korrektur hat sich die Ableitung des Galle- und Pankreassekrets unter Umgehung des Magenrestes in Form einer Y-Anastomose erwiesen (53,68).

BARTLETT und BURRINGTON (3) konnten 1968 nachweisen, daß postoperative Übelkeit, Schmerzen und galliges Erbrechen nicht an bestimmte Operationstechniken mit und ohne zuführende Schlinge gebunden sind, sondern an den Zustand bzw. das

Vorhandensein des Pylorus. Das Hauptaugenmerk der Magenchirurgie insbesondere der Ulcuschirurgie richtete sich aber lange Zeit nicht auf die Verhinderung des Gallerefluxes, sondern primär auf die Verbesserung oder Wiederherstellung der Abflußverhältnisse des Magens. So war es TH. BILLROTH (7), der als erster 1881 mit Erfolg eine Gastroduodenstomie mit Pylorusresektion durchführte. Bedingt durch die hohe Lätalitätsrate von über 70%, verließ man jedoch bald wieder die Magenresektion in der Ulcustherapie. Ulcusoperation der Wahl wurde nun bis in die zwanziger Jahre hinein die Gastrojejunostomie (BII), die WÖLFFLER (83) schon 1881 eigentlich zur Behandlung des Pyloruskrebses vorsah.

Berichte über zunehmende Rezudivgeschwüre und Ulcera jejuni peptica veranlaßten jedoch zu neuen Oberlegungen in der Therapie des unkomplizierten Ulcus duodeni. Trotzdem hielten noch 1976 über 60% der deutschen Chirurgen die 2/3 Resektion des Magens in der Behandlung des Duodenalgeschwürs für die Methode der Wahl (51).

Schon 1943 hatten DRAGSTEDT und LOWENS (21) die Vagotomie für die Therapie des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs angegeben, die nicht selektive, trunkuläre Form dieser Jahre konnte jedoch nicht mit der Resektion konkurrieren, da sie mit zu vielen Nebenwirkungen behaftet war (32,69,76). WEINBERG (78) war es, der 1951 die trunkuläre Vagotomie mit Pyloroplastik einführte; eine Operationstechnik, die zum Teil heute noch ihre Anhänger findet (44). 1960 entwickelten HARKINS und NYHUS (28) die "combined operation", d.h. die Durchführung einer selektiven gastralen Vagotomie in Verbindung mit einer distalen Hemigastrektomie.

Ein anderer Weg in der Chirurgie des Gastroduodenalulcus zeichnete sich ab, als HOLLE 1964 (33,34) die selektiv proxi-

male Vagotomie in Kombination mit der von ihm entwickelten form- und funktionsgerechten Pyroloplastik einführte. Geringe Lätalitäts- und Rezidivraten zeigten die Überlegenheit dieser Operationstechnik in der Ulcustherapie gegenüber dem Resektionsverfahren (32,37,38). Diese von HOLLE entwickelte Operationstechnik berücksichtigt differenziert Lokalisation und Ausmaß des Ulcusleidens, womit eine schonende, die anatomischen Gegebenheiten möglichst wenig verändernde Operationsweise erreicht wird. Bis heute kommt diese Form der chirurgischen Ulcus-Therapie mit gutem Erfolg zur Anwendung (35,36).

II. FRAGE- UND PROBLEMSTELLUNG:

Das Ziel in der operativen Therapie des Ulcus duodeni ist, eine möglichst sichere Operation mit niedrigen oder gänzlich ausbleibenden Rezidivgeschwüren ohne Nebenwirkungen wie Diarrhöe, Dumping- oder postoperatives Malabsorptionssyndrom, und, in Anbetracht der in der Einleitung aufgezeigten Pathogenität des Duodenalsaftes auf die Magenschleimhaut, möglichst geringem duodenogastralen Reflux. Insbesondere die Untersuchungen des Krebswachstums im operierten Magen unter Refluxbedingungen lassen der Höhe des duodenogastralen Refluxes größte Bedeutung zukommen. So konnten DAHM et al. zeigen, daß das Magenstumpfkarzinom in ganz überwiegendem Maße in Restmägen auftritt, die durch die Wahl einer retrocolischen Anastomose einem premaneten DGR ausgesetzt waren (16). In einer tierexperimentellen Studie bewies er 1979, daß der duodenogastrale Reflux maßgeblich an der Entstehung des Magenstumpfkarzinoms beteiligt ist (17).

Kritiker der SPV in Verbindung mit einer Pyroloplastik sehen in diesem Verfahren die Ursache eines vermehrten Refluxes und einer Entleerungsstörung des Magens (6,20,22,27,39,40, 50,79). Andere Autoren machen gerade die Pyloroplastik für eine Pylorusinkontinenz verantwortlich, mit der Folge eines wiederum verstärkten duodenogastrischen Refluxes unter dem Erscheinungsbild einer alkalischen Refluxgastritis (30,62,71,72).

Übersehen wurden hierbei jedoch mehrere Kriterien: diese Untersuchungen beruhen auf Standardmethoden der Pyloroplastiktechnik wie HEINEKE-MIKULICZ, JABOULAY oder FINNEY, die unge-

achtet des Ausmaßes der Stenosierung sowie der Größe und Lage des Ulcus angewendet wurden.

HOLLE hat immer wieder auf die Wichtigkeit einer individualisierenden Pyloroplastiktechnik hingewiesen (32-38). So empfiehlt er bei intaktem und ulcusfreiem Pylorus die submuköse Pyloroplastik, ist der Pylorus narbig deformiert oder Sitz eines blutigen Ulcus, kommt die offene Pyloroplastik zur Anwendung. Im Sinne einer möglichst hohen Säurereduktion vagotomiert HOLLE sehr ausgedehnt, zwangsläufig wird deshalb jede SPV mit einer Pyloroplastik kombiniert um einer Stase des Mageninhalts vorzubeugen (38).

Alle in der Literatur vorliegenden experimentellen und klinischen Studien, die vermehrt duodenogastralen Reflux nach Pyloroplastik fanden, waren jedoch nach der Technik von HEINEKE-MIKULICZ, JABOULAY und FINNEY durchgeführt worden.

Durch unsere Untersuchung soll die Frage beantwortet werden, ob auch nach der von HOLLE entwickelten form- und funktionsgerechten Pyloroplastiktechnik in Verbindung mit einer selektiv- proximalen Vagotomie ein verstärkter duodenogastraler Reflux eintritt. Wir untersuchten deshalb in einer kontrollierten klinischen Studie das Refluxverhalten von 31 Patienten mit gesichtertem Ulcus duodeni vor und nach SPV mit Pyloroplastik (HOLLE). In Abhängigkeit vom Lokalbefund erhielten 17 Patienten eine submuköse und 14 Patienten eine offene Pyloroplastik. In einem intraindividuellen Vergleich wurden jeweils die selben Patienten prä- und postoperativ gemessen.

III. MATERIAL UND METHODE

1. Methode der Refluxbestimmung

Der normale Magensaft ist frei von Galle, da ein intakter Pylorus die Regurgitation von Duodenalchymus verhindert. Man kann also die Menge der Gallebeimengung im Magensaft mit der Stärke des duodenogastralen Refluxes gleichsetzen.

Menge und Konzentration der Galle im Magensaft bestimmten wir mit einem neuen radioaktiven Markierungsverfahren unter Ausnützung der hepatobilären Sequenzszintigraphie (29,49,65,66).

Wir injizierten intravenös zu Beginn des Tests 0,1 mCi ^{99m}Tc-Sn-HIDA (29) (=N-(2,6dimethylphenylcarbamoylmethyl)-iminodiessigsäure) unter Zugabe von sterilem, pyrogenfreiem ^{99m}Tc-Natriumpertechnetat* (54,66). Das an HIDA gebundene ^{99m}Tc wird nach der Injektion schnell und selektiv an den Hepatozyten der Leber angereichert und anschließend über die Gallenwege bzw. Gallenblase in den Dünndarm ausgeschieden (13,66). Nur 5% des ^{99m}Tc wird nicht an HIDA gebunden sondern frei sezerniert. Um die Patienten nicht zusätzlich durch eine Magensonde zu belasten, wurde der Test standardisiert und reproduzierbar zusammen mit der routinemäßig im Rahmen von Gastroduodenalerkrankungen erforderlichen Magensekretionsanalyse (Pentagastrin-Test) durchgeführt (29).

---

*) HIDA-Kit, Sorin Biomedica, I-13040 Saluggia, Italy

Der über 90 min. gewonnene Magensaft wurde anschließend in einem Kristallszintillationszähler (Marke Siemens, Typ R) ausgewertet.

Wir erhielten so unter rechnerischer Berücksichtigung der Halbwertszeit von ^{99m}Tc-Sn-HIDA (=6 Std.), der vergangenen Zeit zwischen Aufbereitung ^{99m}Tc-Sn-HIDA-Lösung und dem Zeitpunkt der Messung ($T_2 = T_1 - T_0$), der aspirierten Magensaftmenge (=V), sowie des frei sezernierten ^{99m}Tc (=I_A) einen genauen Wert über den während der Meßzeit stattgefundenen Reflux.

Die freie Sekretionsrate I_A wurde in tierexperimentellen Versuchen an zwei Heidenhain-Pouch-Hunden bestimmt (46) und mit 100 Impulsen/ml x min als Grenzwert festgelegt.

Die erhaltenen Meßdaten wurden anschließend mit dem MANN-WHITNEY- und dem WILCOXON MATCHED-PAIRS SIGNED-RANKS TEST miteinander verglichen und ausgewertet.

2. Untersuchungsgang und Patienten

Bei allen Patienten, prä- und postoperativ, und dem magengesunden Vergleichskollektiv, wurde einheitlich nach folgendem Schema verfahren:

Morgens nüchtern schonende Einführung einer dünnen Magensonde unter Rachenanästhesie. Anschließend leicht erhöhte Linksseitenlage des Patienten. Nach Absaugung des Nüchtern-Magen-Sekrets i.v. Injektion von 0,1 mCi ^{99m}Tc-HIDA, nach Abnahme von drei weiteren Fraktionen im 10 min-Abstand i.m. Injektion von 6 µg/kg Körpergewicht Pentagastrin. Magensaftmarkierung und Refluxmessung siehe unter 1.

Wir planten, in einer kontrollierten Studie 31 Patienten mit gesichertem Ulcus duodeni vor und frühestens drei Monate nach SPV mit Pyloroplastik zu untersuchen. In Abhängigkeit vom Lokalbefund erhielten 17 Patienten eine submuköse und 14 Patienten eine offene Pyloroplastik. Als Vergleichskollektiv wurden 11 magengesunde Personen gemessen.

IV. ERGEBNISSE

1. Einteilung der Refluxstadien

Wir teilen die Refluximpulsraten in 4 Stadien ein, wie es sich in früheren Versuchen und Messungen (29,46,65,66) schon als sinnvoll erwiesen hat.

Gesamtreflux	Stadien		
0	0	= kein	Reflux
10^5	I	= schwacher	Reflux
10^5 - 10^6	II	= starker	Reflux
10^6	III	= sehr starker	Reflux

2. Ergebnisse der Kontrollgruppe von 11 gesunden Versuchspersonen

81,9% der Testpersonen hatten keinen oder nur schwachen Reflux, 18,1% hatten starken Reflux.

Keine der gesunden Versuchspersonen hatte sehr starken Reflux (Tabelle 2).

3. Duodenogastrale Refluxmessung in einer kontrollierten klinischen Studie an gleichen Patienten mit Ulcus duodeni vor und nach SPV mit Pyloroplastik (HOLLE) (n=31)

3.1. Ergebnisse vor Durchführung der SPV mit Pyloroplastik (HOLLE)

Hier hatten 8 Patienten keinen (Grad 0) und 10 Patienten geringen Reflux (Grad I). Präoperativ hatten also 58% aller untersuchten Patienten keinen oder schwachen Reflux. 29% der Patienten hatten starken Reflux (Grad II) und 13% hatten sehr starken Reflux (Grad III).
Es sei hier bereits vermerkt, daß Ulcus-duodeni-Patienten präoperativ deutlich höhere Refluxwerte aufwiesen als die Kontrollgruppe der gesunden Versuchspersonen (Tabellen 3,5)

3.2. Ergebnisse nach Durchführung der SPV mit Pyloroplastik (HOLLE)

Der Anteil der Patienten mit keinem Reflux (Grad 0) blieb im Vergleich mit den präoperativ gemessenen Patienten mit 8 Patienten unverändert, ebenso wie der Prozentsatz der Patienten mit sehr starkem Reflux (Grad III), der auch postoperativ 13% betrug. Eine leichte Veschiebung ergab sich lediglich in den Refluxgraden I und II, hier hatten postoperativ 22,5% der gemessenen Patienten schwachen (Grad I) und 38,7% starken Reflux (Grad II) (Tabellen 4,5).
Die prä- und postoperativen Ergebnisse wurden im WILCOXON MATCHED-PAIRS SIGNED-RANKS TEST miteinander verglichen, die Refluxwerte nach Pyloroplastik (HOLLE) waren hierbei gegenüber den präoperativen Meßwerten nicht signifikant erhöht (Tabellen 3,4,5, Abb. 1,2).

4. Duodenogastrale Refluxmessung in einer kontrollierten klinischen Studie an gleichen Patienten mit Ulcus duodeni vor und nach submuköser Pyloroplastik (HOLLE) (n=17)

4.1. Ergebnisse vor Durchführung der SPV mit submuköser Pyloroplastik (HOLLE)

Hierbei hatten 47,0% der Patienten einen starken und sehr starken Reflux (Grad II und III) und lagen damit wesentlich höher als die gesunde Kontrollgruppe mit 18,1%. In 53% der Fälle trat kein oder nur schwacher Reflux (Grad 0 oder I) auf. Im Einzelnen waren 35,4% ohne Reflux, 17,6% hatten nur schwachen Reflux, 29,4% starken und 17,6% der Patienten hatten sehr starken duodenogastralen Reflux (Tabellen 6,7).

4.2. Ergebnisse nach Durchführung der SPV mit submuköser Pyloroplastik (HOLLE)

Hier hatten 58,8% der gemessenen Patienten keinen (Grad 0) oder nur schwachen Reflux (Grad I), 41,1% der Ulcus duodeni - Patienten hatten starken (Grad II) und sehr starken Reflux (Grad III), wobei mit 17,6% der Anteil mit Reflux-Grad III im Vergleich mit dem präoperativen Patientenkollektiv gleich blieb. Postoperativ ist also ein leichtes Absinken der starken Refluxwerte (Grad II) festzustellen (Tabellen 6,7).

4.3. Vergleich vor und nach SPV mit submuköser Pyloroplastik nach HOLLE

Die duodenogastralen Refluxwerte dieser Patientengruppe (n=17) wurden prä- und postoperativ im WILCOXON MATCHED-

PAIRS SIGNED-RANKS TEST miteinander verglichen. Der duodenogastrale Reflux war nach SPV und Anlegen einer submukösen Pyloroplastik nach HOLLE gegenüber den präoperativ ermittelten Meßwerten nicht signifikant erhöht (Tabellen 6,7, Abb. 3,5).

5. Duodenogastrale Refluxmessung in einer kontrollierten klinischen Studie an gleichen Patienten mit Ulcus duodeni vor und nach SPV mit offener Pyloroplastik (HOLLE) (n=14)

5.1. Ergebnisse vor Durchführung der SPV mit offener Pyloroplastik (HOLLE)

64,3% der Ulcus duodeni-Patienten, die eine offene Pyloroplastik bekommen sollten, hatten keinen oder nur schwachen Reflux, wobei 14,3% auf den Refluxgrad 0 und 50% auf den Refluxgrad I entfielen. 28,6% der Patienten hatten starken Reflux (Grad II) und 7,1% sehr starken Reflux (Grad III). Auch hier liegen also die präoperativen Refluxwerte der Ulcus duodeni-Patienten erheblich über denen der gesunden Kontrollgruppe. (Tabellen 8,9).

5.2. Ergebnisse nach Durchführung der SPV mit offener Pyloroplastik (HOLLE)

Der Anteil der Patienten mit keinem oder geringem (Grad 0 und I) Reflux betrug hier 35,7%, starken und sehr starken Reflux (Grad II und III) hatten 64,3%. Hierbei blieb der Prozentsatz der Patienten mit Refluxgrad III im Vergleich zum präoperativen Meßergebnis unverändert (Tabellen 8,9).

5.3. Vergleich vor und nach SPV mit offener Pyloroplastik (HOLLE)

Auch in dieser Patientengruppe zeigte sich, daß die präoperativen Refluxwerte deutlich höher sind als die der gesunden Kontrollgruppe.

Die prä- und postoperativen Meßwerte wurden im WILCOXON MATCHED-PAIRS SIGNED-RANKS TEST miteinander verglichen. Auch hierbei zeigte sich, daß der duodenogastrale Reflux nach Durchführung einer SPV mit offener Pyloroplastik nach HOLLE nicht signifikant ansteigt (Tabellen 8,9, Abb.3,4).

6. Vergleich zwischen submuköse Pyloroplastik nach HOLLE und offener Pyloroplastik nach HOLLE

Die duodenogastralen Refluxmeßwerte dieser beiden Patientengruppen wurden sowohl prä- als auch postoperativ im MANN-WHITNEY-TEST miteinander verglichen.

Es fanden sich weder vor noch nach Anlegen einer der beiden genannten Pyloroplastikformen nach HOLLE signifikante Unterschiede im Refluxverhalten der submukösen und offenen Pyloroplastik untereinander.

V. DISKUSSION

Das wesentliche Ergebnis unserer kontrollierten klinischen Studie an 31 Patienten ist, daß der duodenogastrale Reflux nach der von HOLLE durchgeführten SPV mit submuköser oder mit offener Pyloroplastik (je nach Lokalbefund) nicht signifikant ansteigt. Die Behauptung mehrerer anderer Autoren, daß gerade die Pyloroplastik für einen verstärkten Reflux verantwortlich zu machen sei (20,22,27,30,39,62,71,72,79), gilt also lediglich für die Standardmethoden der Pyloroplastiktechnik wie HEINEKE-MIKULICZ, JABOULAY oder FINNEY, nicht jedoch für die von HOLLE angewandten form- und funktionsgerechten Pyloroplastikformen. Immer wieder hat HOLLE auf die Bedeutung der individualisierenden Pyloroplastiktechnik und auf die Gefahr der Anwendung von Standardmethoden hingewiesen. Für die Praxis heißt das, sich bereits vor dem operativen Eingriff mit allen zur Verfügung stehenden Diagnostika über die Ulkuslage, Ulkusausdehnung und andere pathologische Veränderungen in der Pylorusregion zu informieren. In Abhängigkeit dieses präoperativ erhobenen Befundes wählt HOLLE dann die entsprechend schonendste Pyloroplastikform; die submuköse Pyloroplastik, angewandt bei ulcus- und narbenfreiem Pylorus, bei der das Lumen nicht eröffnet, sondern lediglich die vordere Circumferenz des Pylorusmuskels entfernt wird. Bewirkt wird hiermit also nur eine Schwächung des Ringmuskels bei ausreichend erhaltener Schlußfunktion ohne Pylorusdeformierung. Bei der offenen Pyloroplastik, von HOLLE angewandt bei blutenden Ulcera und narbigen Veränderungen im Pylorussegment, wird der vordere Anteil des Pylorus queroval excidiert und anschließend quer durch einschichtige Naht verschlossen.

Die Oberlegenheit der submukösen und offenen Form der Pyloroplastik nach HOLLE hinsichtlich der Höhe des postoperativ induzierten duodenogastralen Refluxes gegenüber den Standardmethoden der Pyloroplastiktechnik (HEINEKE-MIKULICZ, JABOULAY, FINNEY etc.) konnte bereits in früheren klinischen und tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden (29,46,65).

Da HOLLE, wie bereits an früherer Stelle erwähnt, sehr ausgedehnt vagotomiert, um eine möglichst hohe Säurereduktion zu erreichen, hat er mit der SPV - verbunden mit einer form- und funktionsgerechten Pyloroplastik - eine Operationstechnik geschaffen, die sowohl den Vorteil des Resektionsverfahrens einer hohen Säurereduktion als auch den Vorteil der selektiven proximalen Vagotomie eines geringeren postoperativen duodenogastralen Refluxes besitzt.

Angesichts der in letzter Zeit immer häufiger diskutierten Cancerogenität des duodenogastralen Refluxes (16,17) gewinnt die Operationstechnik HOLLES, die, wie wir in unserer kontrollierten klinischen Studie im intraindividuellen prä- und postoperativen Vergleich bewiesen, keinen erhöhten Reflux zur Folge hat, größte Bedeutung in der Ulcus-Chirurgie.

Erwähnenswert an dieser Stelle ist, daß auch die gesunden Versuchspersonen duodenogastralen Reflux haben (Tabelle 2, Abb. 1), jedoch in geringerem Ausmaß als die präoperativ gemessene Gruppe der Ulcus duodeni-Patienten (Tabelle 3, Abb. 1). Die Refluxvermehrung bei Patienten mit Ulcus duodeni läßt also die Vermutung zu, daß der duodenogastrale Reflux nicht, wie bisher angenommen, nur für die Genese des Ulcus ventriculi, sondern auch bei der Entstehung des Ulcus duodeni eine Rolle spielt. Die Frage, ob das Ulcus duodeni einen erhöhten Reflux induziert, oder ob das Ulcus duodeni die Fol-

geerscheinung eines vermehrten duodenogastralen Refluxes ist, konnte bis heute noch nicht geklärt werden und wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Zusammenfassend kann man sagen, daß jede Operation, sowohl die Resektionsverfahren (BILLROTH I und II) als auch die nicht resezierenden Operationsmethoden wie die SPV, mit einem verstärkten duodenogastralen Reflux behaftet ist. Der Unterschied liegt in der Höhe des Refluxes, wobei die resezierenden Verfahren einen stärkeren Reflux verursachen als die nicht resezierenden Operationen. Für das von HOLLE eingeführte Operationsverfahren, ausgedehnte selektive proximale Vagotomie immer verbunden mit einer Pyloroplastik (abhängig vom Lokalbefund in submuköser oder offener Form), konnten wir jedoch, statistisch mit dem WILCOXON MATCHED-PAIRS SIGNED-RANKS TEST und dem MANN-WHITNEY-TEST gesichert, in unserer kontrollierten klinischen Studie beweisen, daß hierbei postoperativ kein signifikant erhöhter duodenogastraler Reflux auftritt. Vergleicht man unser Ergebnis mit den Ergebnissen der Autoren, die das Refluxverhalten bei anderen Pyloroplastikformen (FINNEY, HEINEKE-MIKULICZ, JABOULAY etc.) mit dem Resultat eines Refluxanstiegs untersuchten (46,62, 63,64,71,72), so erkennt man deutlich die Oberlegenheit der form- und funktionsgerechten Pyloroplastik nach HOLLE, wie sie auch in vielen Untersuchungen dokumentiert werden konnte (4,29,35,36,46,65,66).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Seit Einführung nichtresezierender Verfahren in der Ulcus-Chirurgie wurde die zusätzlich geforderte Pyloroplastik zunehmend als Ursache verstärkten duodenogastralen Refluxes kritisiert. Dies beruht auf Untersuchungen mit Pyloroplastikformen nach HEINEKE-MIKULICZ, FINNEY ODER JABOULAY.

Wir führten in einer kontrollierten klinischen Studie bei 31 Patienten mit gesichertem Ulcus duodeni-Leiden vor und frühestens 3 Monate nach SPV mit Pyloroplastik eine Refluxbestimmung durch. Abhängig vom Lokalbefund erhielten 17 Patienten eine submuköse und 14 Patienten eine offene Pyloroplastik. Als Kontrollgruppe wurden 11 gesunde Versuchspersonen gemessen. Der Reflux wurde quantitativ im gesamten, über 90 Minuten gewonnenen Magensaftaspirat nach i.v. Injektion von ^{99m}Tc-HIDA bestimmt.

Ergebnisse: Mit 41,9% hatten die Ulcus duodeni-Patienten präoperativ bereits häufiger deutlichen Reflux als die Kontrollgruppe der gesunden Versuchspersonen (18,1%). Postoperativ war der duodenogastrale Reflux nach submuköser Pyloroplastik mit 41,1% und nach offener Pyloroplastik mit 64,3% nicht signifikant erhöht. Statistisch wurde der prä- und postoperative Vergleich mit dem WILCOXON MATCHED-PAIRS SIGNED-RANKS TEST, der Vergleich der beiden Pyloroplastikformen untereinander mit dem MANN-WHITNEY-TEST gesichert.

Pyloroplastikformen, die nicht das gesamte Organgefüge des antro-pyloro-duodenalen Obergangssegmentes zerstören, sondern nur die Funktion des Pylorusringmuskels schwächen, haben keinen vermehrten duodenogastralen Reflux zur Folge.

VII. ANHANG

Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1: Übersicht der für die Refluxbestimmung verwendeten Formeln

T_0 = Zeitpunkt des Ansatzes der ^{99m}Tc-Sn-HIDA-Lösung

T_1 = Meßzeitpunkt

T_2 = abgelaufene Zeit zwischen T_1 und T_0

$T_{1/2}$ = Halbwertszeit von ^{99m}Tc = 360 Minuten

I_1 = gemessene Impulse der ersten Probe (Nullwert)

I_n = gemessene Impulse der Proben 2 bis 10

I_A = Impulsraten der aktiven Sekretion

ΔI = um den Nullwert bereinigter Impuls der Proben 2 bis 10; $\Delta I = I_n - I_1$

V = Gesamtvolumen der in 10 Minuten gewonnenen Flüssigkeit

V_R = Volumen der im Röhrchen gemessenen Flüssigkeit

$c = e^x; \quad x = \frac{\ln 2 \times T_2}{T_{1/2}}$

Gemessene Impulse pro Minute zur Zeit T_0:

$$I = \frac{\left(\frac{\Delta I}{V_R}\right)}{c}$$

Gesamtreflux während 90 Minuten Meßperiode:

$$R = \sum (I - I_A) \times V$$

Tabelle 2: Kontrollgruppe von 11 gesunden Versuchspersonen (Pentagastrintest, HIDA-Test)

Probant	Reflux (R)	log	Grad
1)	0	0	0
2)	0	0	0
3)	0	0	0
4)	0	0	0
5)	5145	3,71	I
6)	17997	4,25	I
7)	21600	4,33	I
8)	92498	4,97	I
9)	86135	4,94	I
10)	167932	5,23	II
11)	240055	5,38	II

Tabelle 3: Kontrollierte klinische Studie von 31 Patienten mit Ulcus duodeni, Meßwerte des duodenogastralen Refluxes vor Durchführung einer SPV mit Pyloroplastik (HOLLE):

Pat.	Reflux	log	Grad	Pyloroplastik
1)	0	0	0	subm.
2)	0	0	0	subm.
3)	0	0	0	subm.
4)	0	0	0	subm.
5)	0	0	0	subm.
6)	0	0	0	subm.
7)	0	0	0	off.
8)	0	0	0	off.
9)	6690	3,83	I	off.
10)	8206	3,91	I	off.
11)	11607	4,06	I	off.
12)	14190	4,15	I	off.
13)	31999	4,51	I	off.
14)	36800	4,57	I	off.
15)	41562	4,62	I	off.
16)	50200	4,7	I	subm.
17)	58381	4,77	I	subm.
18)	62808	4,8	I	off.
19)	105656	5,02	II	subm.
20)	157937	5,2	II	off.
21)	225669	5,35	II	subm.
22)	234075	5,37	II	subm.
23)	361500	5,56	II	off.
24)	594737	5,77	II	off.
25)	646286	5,81	II	subm.
26)	671033	5,83	II	off.
27)	876600	5,94	II	subm.
28)	1016730	6,01	III	subm.
29)	1142682	6,06	III	subm.
30)	1369350	6,14	III	off.
31)	4316045	6,64	III	subm.

Tabelle 4: Kontrollierte klinische Studie: Meßwerte des duodenogastralen Refluxes von 31 Patienten mit Ulcus duodeni nach Durchführung einer SPV mit Pyloroplastik (HOLLE):

Pat.	Reflux	log	Grad	Pyloroplastik
1)	0	0	0	subm.
2)	0	0	0	subm.
3)	0	0	0	subm.
4)	28480	4,45	I	subm.
5)	57800	4,76	I	subm.
6)	341409	5,53	II	subm.
7)	491187	5,69	II	off.
8)	691034	5,84	II	off.
9)	0	0	0	off.
10)	13105	4,12	I	off.
11)	667870	5,83	II	off.
12)	6296	3,8	I	off.
13)	4185	3,62	I	off.
14)	538800	5,73	II	subm.
15)	236963	5,37	II	off.
16)	2501860	6,4	III	subm.
17)	0	0	0	subm.
18)	515259	5,71	II	off.
19)	0	0	0	subm.
20)	644710	5,81	II	off.
21)	886920	4,94	II	subm.
22)	989090	5,99	II	subm.
23)	577876	5,76	II	off.
24)	100235	5,0	II	off.
25)	2829607	6,45	III	subm.
26)	1211760	6,08	III	off.
27)	48976	4,69	I	subm.
28)	3339052	6,52	III	subm.
29)	674189	5,83	II	subm.
30)	0	0	0	off.
31)	0	0	0	subm.

Tabelle 5: Refluxindices vor und nach Durchführung einer SPV mit Pyloroplastik (HOLLE) ($\bar{x} \pm$ SEM) (n=31)

a) präoperativ

25,8%	0						(n = 8)
32,3%	I	=	40305	±	7211	SEM	(n = 10)
29 0%	II	=	430388	±	90945	SEM	(n = 9)
12,9%	III	=	1961202	±	788330	SEM	(n = 4)

b) postoperativ

25,8%	0						(n = 8)
22,6%	I	=	35109	±	11656	SEM	(n = 7)
38,7%	II	=	539052	±	67358	SEM	(n = 12)
12,9%	III	=	2470570	±	453574	SEM	(n = 4)

Tabelle 6: Kontrollierte klinische Studie:
Prä- und postoperative Meßwerte der Patienten mit Ulcus duodeni, die eine submuköse Pyloroplastik nach HOLLE erhielten (n=17)

Präoperativ				Postoperativ		
Pat.	Refl.	log	Grad	Refl.	log	Grad
1)	0	0	0	0	0	0
2)	0	0	0	0	0	0
3)	0	0	0	0	0	0
4)	0	0	0	28480	4,45	I
5)	0	0	0	57800	4,76	I
6)	0	0	0	341409	5,53	II
14)	36800	4,57	I	538800	5,73	II
16)	50200	4,7	I	2501860	6,4	III
17)	58381	4,77	I	0	0	0
19)	105656	5,02	II	0	0	0
21)	225669	5,35	II	86920	4,94	I
22)	234075	5,37	II	989090	5,99	II
25)	646286	5,81	II	2829607	6,45	III
27)	876600	5,94	II	48976	4,69	I
28)	1016730	6,01	III	3339052	6,52	III
29)	1142682	6,06	III	674189	5,83	II
31)	4316045	6,64	III	0	0	0

Tabelle 7: Refluxindices vor und nach SPV mit submuköser Pyloroplastik (HOLLE) ($\bar{x} \pm$ SEM) (n=17)

a) präoperativ							
35,4%	0						(n = 6)
17,6%	I	=	48460	±	7704	SEM	(n = 3)
29,4%	II	=	417657	±	164090	SEM	(n = 5)
17,6%	III	=	2158486	±	1321980	SEM	(n = 3)
b) postoperativ							
35,3%	0	=					(n = 6)
23,3%	I	=	55544	±	14005	SEM	(n = 4)
23,5%	II	=	635872	±	157184	SEM	(n = 4)
17,7%	III	=	2890173	±	298307	SEM	(n = 3)

Tabelle 8: Kontrollierte klinische Studie:
Prä- und postoperative Meßwerte der Patienten mit Ulcus duodeni, die eine offene Pyloroplastik erhielten (n=14)

Präoperativ				Postoperativ		
Pat.	Refl.	log	Grad	Refl.	log	Grad
7)	0	0	0	491187	5,69	II
8)	0	0	0	691034	5,84	II
9)	6690	3,83	I	0	0	0
10)	8206	3,91	I	13105	4,12	I
11)	11607	4,06	I	667870	5,83	II
12)	14190	4,15	I	6296	3,8	I
13)	31999	4,51	I	4185	3,62	I
15)	41562	4,62	I	236863	5,37	II
18)	62808	4,8	I	515259	5,71	II
20)	157937	5,2	II	644710	5,81	II
23)	361500	5,56	II	577876	5,76	II
24)	594737	5,77	II	100235	5,0	II
26)	671033	5,83	II	1211760	6,08	III
30)	1369350	6,14	III	0	0	0

Tabelle 9: Refluxindices vor und nach SPV mit offener Pyloroplastik (HOLLE) ($\bar{x} \pm$ SEM) (n=14)

a) präoperativ							
14,3%	0						(n = 2)
50,0%	I	=	25295	±	8605	SEM	(n = 7)
28,6%	II	=	446302	±	134529	SEM	(n = 4)
7,1%	III	=	1369350	±	0	SEM	(n = 1)
b) postoperativ							
14,3%	0						(n = 2)
21,4%	I	=	7862	±	5559	SEM	(n = 3)
57,2%	II	=	491892	±	81306	SEM	(n = 8)
7,1%	III	=	1211760	±	0	SEM	(n = 1)

Abb. 1 : Duodenogastraler Reflux bei gesunden Versuchspersonen sowie von 31 Patienten mit Ulcus duodeni vor und nach SPV mit Pyloroplastik (HOLLE)

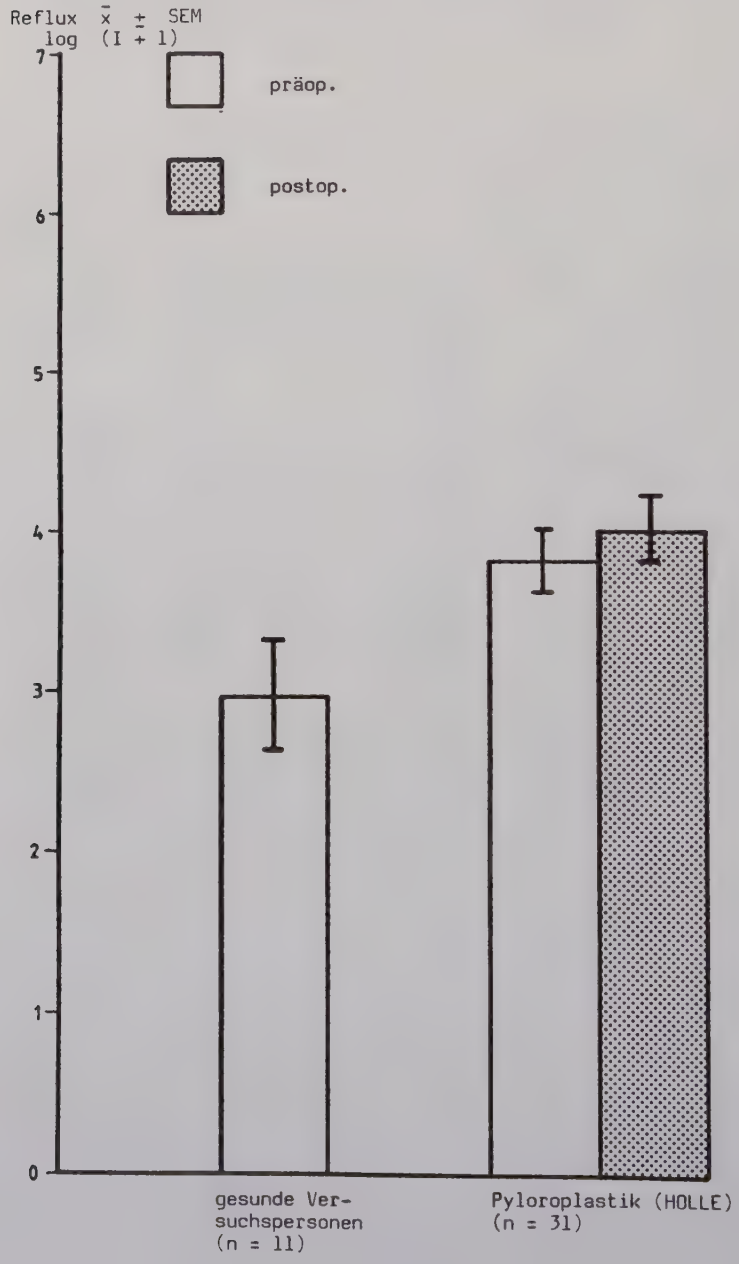


Abb. 2 : Reflux von Patienten mit Ulcus duodeni vor und nach SPV mit Pyloroplastik (HOLLE)
(n = 31)

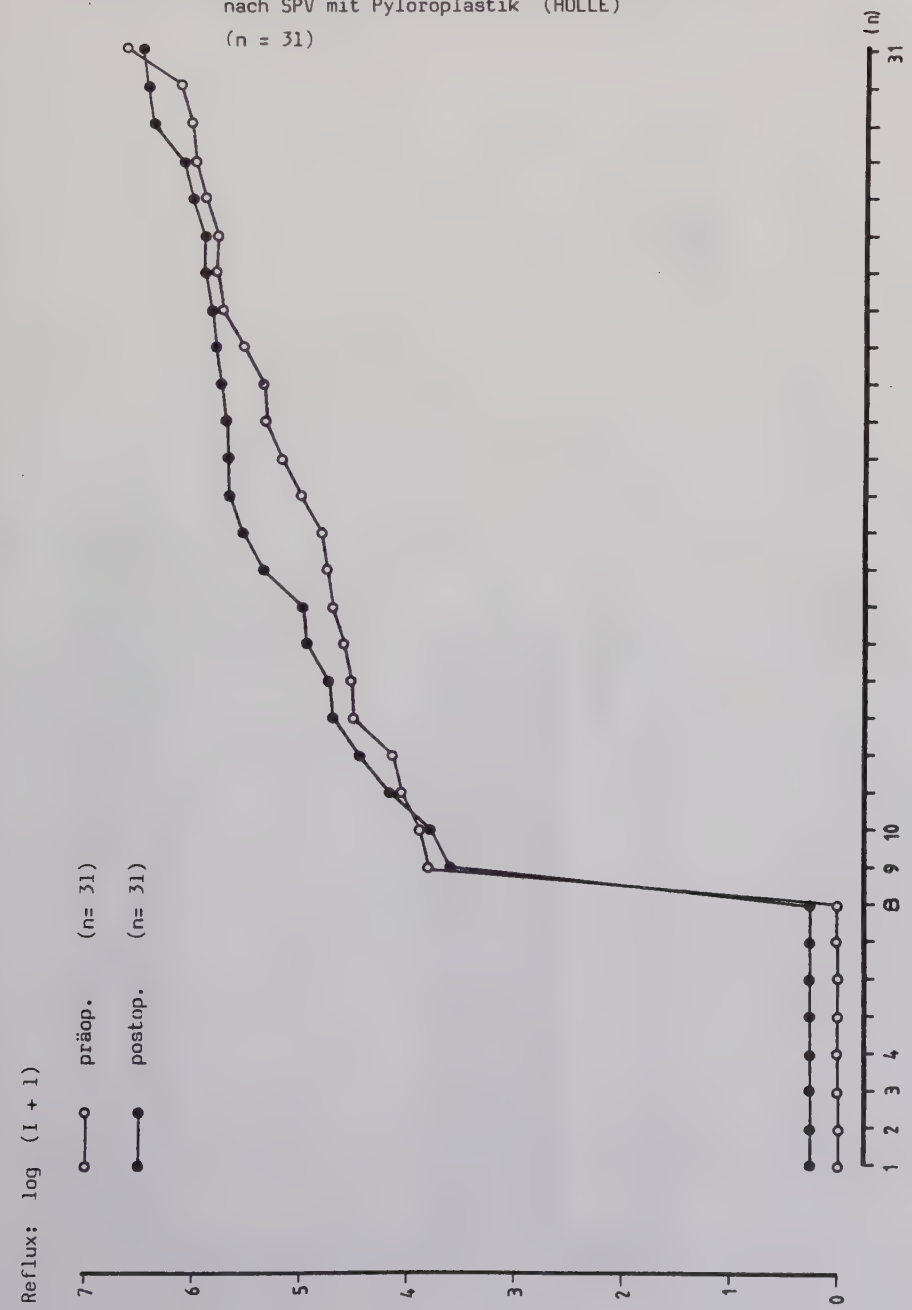


Abb. 3 : Duodenogastraler Reflux von Ulcus duodeni-Patienten vor und nach submuköser und offener Pyloroplastik (HOLLE)

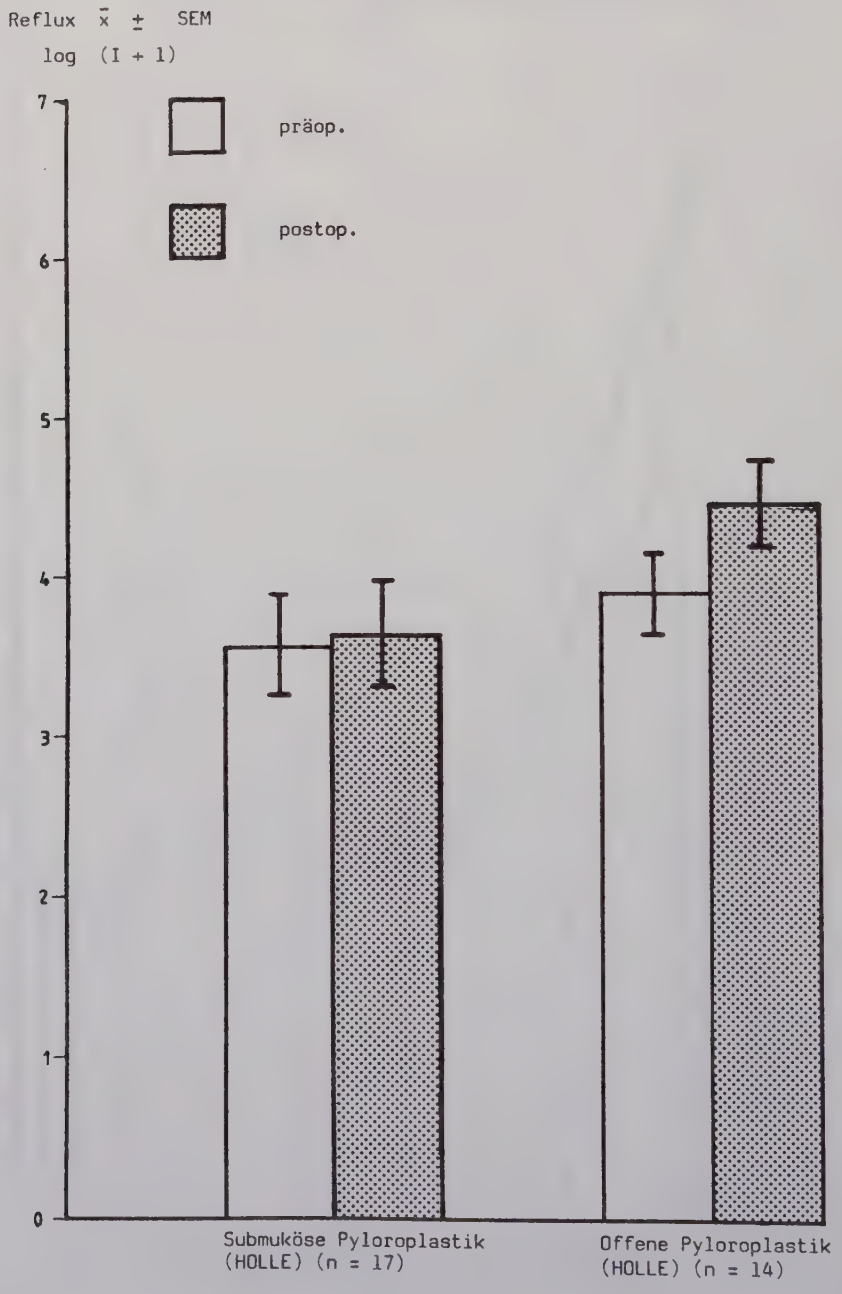


Abb. 4 : Duodenogastraler Reflux von Patienten mit Ulcus duodeni vor und nach SPV mit offener Pyloroplastik (HOLLE) (n = 14)

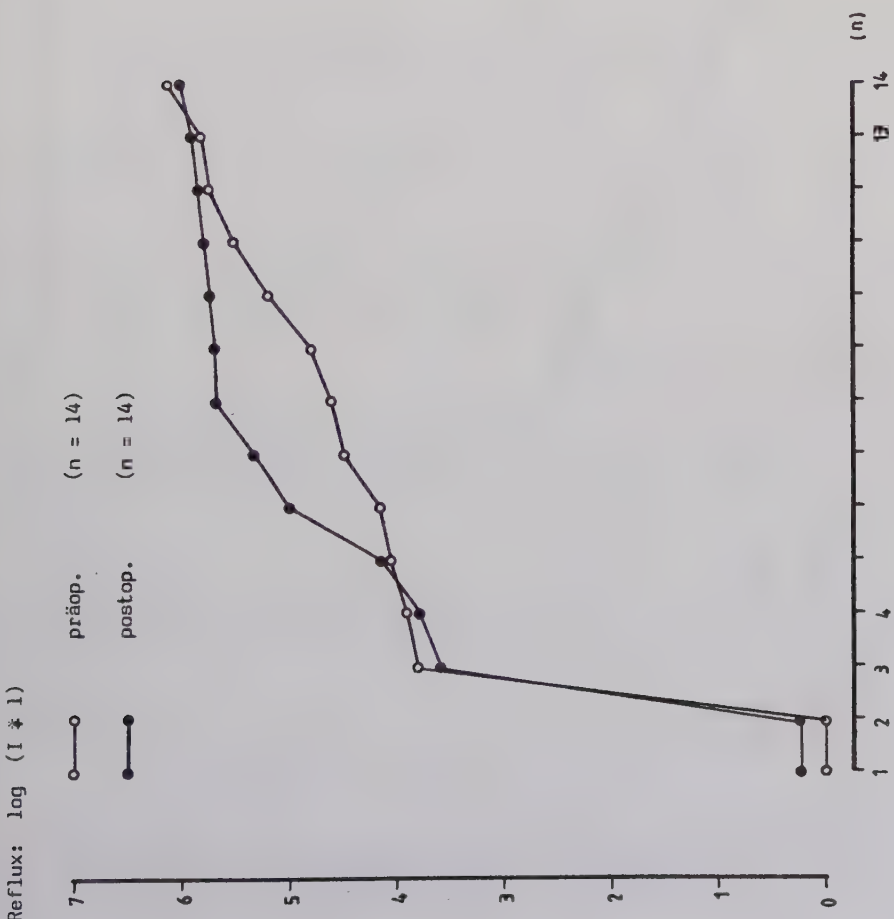
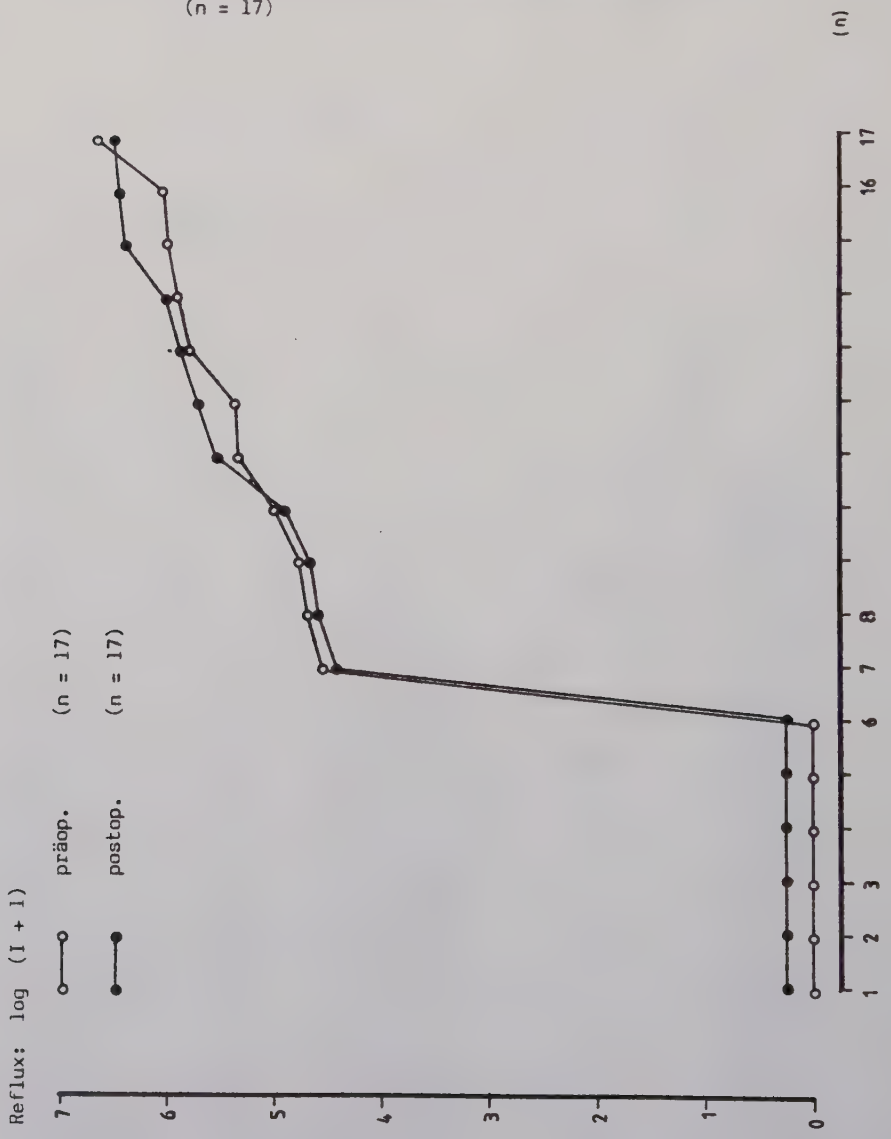


Abb. 5 : Duodenogastraler Reflux von Ulcus duodeni-Patienten vor und nach SPV mit submuköser Pyloroplastik (HOLLE) (n = 17)



VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1 Ausbüttel, F.:
Über die Wirkung der Galle auf lebendes Gewebe.
Arch. path. Anat. 303:90, (1939)

2 Bandomer, G., F. Begemann, V. Schumpelick:
Die Rolle verschiedener Gallebestandteile beim duodenogastralen Reflux am resezierten Magen.
Z. Gastroenterol. Suppl. p. 64, (1977)

3 Bartlett, M.K., Burrington, J.D.:
Bilious vomiting after gastric surgery.
Arch. Surg. 97:34, (1968)

4 Bauer, H., Brückner, W., Welsch, K., Holle, F.:
Die nicht-resezierende Chirurgie des Gastroduodenalulkus. III. Klinische Resultate
Münch. Med. Wschr. 118:785-792 (1976)

5 Bauer, H.:
Operative Korrekturmöglichkeiten des duodenogastrischen Refluxes.
In: Der duodenogastrische Reflux und seine klinische Bedeutung. Heinkel, K., Gugler, R. (Hrsg.)
S. 115-133, Acron Verlag Berlin (1978)

6 Bauer, H.:
Therapeutisches Prinzip: Vagotomie.
In: Ulkus-Therapie. Blum, A.L., Siewert, J.R. (Hrsg.)
S. 159-183, Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1978)

7 Billroth, C.A.Th.:
Offenes Schreiben an Herrn Dr. L. Wittelshöfer
Wien, Med. Wochenschr. 31,161:1427, (1881)

8 Boas, J.:
Über Dünndarmverdauung beim Menschen und deren Beziehung zur Magenverdauung. Z.
Klin. Med. 17:155, (1890)

9 Boller, R.:
Der operierte Magen.
Urban v. Schwarzenberg, Wien 1947

10 Borgström, B.:
Studies of the phospholipids of human bile and small intestinal contents. Acta Chem. Scand. 11:749, (1957)

11 Braun, S.A., R.H. Samson, L. Norton, B. Eisemann:
Bile reflux in experimental stress ulcer.
Surgery 73:521, (1973)

12 Caspary, W.F.:
Einfluß von Aspirin, Antacida, Alkohol und Gallensäuren auf die transmurale Potentialdifferenz des menschlichen Magens.
Dtsch. Med. Wochenschr. 100:1263, (1975)

13 Chiotellis,E., Sawas-Dimopoulou, C., Kontoulidis, C., Constantinides, M., Subramanian, G.:
Comparative study of some ^{99m}Tc-labelled hepatobiliary agents with 131-J-rose bengal. Experimental and clinical aspects.
E.J. Nucl. Med. 1:101, (1976)

14 Cochran, K.M., J.F. Mackenzie, R.I. Russel:
Role of taurocholic acid in production of gastric mucosal damage after ingestion of aspirin.
Brit. Med. J. I:183, (1975)

15 Cross, F.S., O.H. Wangensteen:
Role of bile and pancreatic juice in production of esophageal erosions and anemia.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 77:862, (1951)

16 Dahm, K., R. Eichen, B. Werner, W. Kozuscheck:
Gastroenterale Anastomosen und Carcinom im operierten Magen.
Chirurg, 47:494, (1976)

17 Dahm, K., R. Eichen:
Krebswachstum unter Refluxbedingungen; zur Situation des operierten Magens.
In: Refluxkrankheit des Magens.
Schumpelick, V., F. Begemann, B. Werner (Hrsg.)
S. 194-202, Enke (1979)

18 Davenport, H.W.:
Destruction of the gastric mucosal barrier
by detergents and urea.
Gastroenterology 54:175, (1968)

19 Davenport, H.W.:
Effect of lysolecithin, digitonin and phospholipase A
upon dog´s gastric mucosal barrier.
Gastroenterology 59:505, (1970)

20 Donovan, J.A., C. Owens, B.G. Clendinnen, D.W. Griffin,
L.K. Harding, J. Alexander-Williams:
Interrelations between serum gastrin levels, gastric
emptying and acid output before and after proximal
gastric vagotomy and truncal vagotomy and antrectomy.
Brit. Y. Surg. 66:149-151, (1979)

21 Dragstedt, L.R., Lowens, F.M.:
Supradiaphragmatic section of the vagus nerves
in treatment of duodenal ulcer
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 53:151, (1943)

22 Friesen, S.R., E.A. Rieger:
A study of the role of the pylorus in the
prevention of te "dumping syndrom".
Ann. Surg. 151:517-529, (1959)

23 Geall, M.G., S.F. Phillips, W.H.J. Summerskill:
Profile of gastric potential difference
in man. gastroenterology, 58:437, (1970)

24 Geertruyden van, J.:
Alterations de la physiologie gastrique sous
l´influence de la bile. Leur importance pour la
pathogenic de l´ulcere peptique recidivant
apres gastrectome.
Bulletin de l´Academie Royale de Medicine
de Belgique, I:53, (1961)

25 Gottfries, A.:
Lysolecithin: A factor in the pathogenesis
of acute cholecystitis.
Acta Chir. Scand. 135:213, (1969)

26 Grant, R., Grossman, M.J., Wang, K.J., Ivy, A.C.:
The cytolytic action of some gastrointestinal secretions and enzymes on the epithelial cells of the gastric and duodenal mucosa.
J. Cell. Comp. Physiol. 37:137, (1951)

27 Gustavsson, S., A. Hemmingson, B. Jung, F. Nilsson, K. Wadin:
Gastric emptying in duodenal ulcer patients before and after truncal vagotomy with pyloroplasty and parietal cell vagotomy.
Acta Chir. Scand. 144:379-385 (1978)

28 Harkins, H.N., Stevenson, J.K., Jesseph, J.E., Nyhus, L.M.:
The "combined" operation for peptic ulcer.
Arch. Surg. 80:743, (1960)

29 Hauke, U.:
Quantitative Messung von duodenogastralem Reflux mit ^{99m}Tc-HIDA im Rahmen der Magensekretionsanalyse.
Dissertation, LMU München, 1982

30 Heerden van, J.A., Priestly, J.T., Farrow, G.M., Phillips, S.F.:
Postoperative alkaline reflux gastritis; surgical implications.
Am. J. Surg. 118:427, (1969)

31 Hollander, F.:
The two component mucous barrier: its activity in protecting the gastro-duodenal mucosa against peptic ulceration.
Arch. Intern. Med. 93:107, (1954)

32 Holle, F.:
Form- und funktionsgerechte Chirurgie des Gastroduodenalulkus.
Erg. Chir. Orth. 54:1 (1970)

33 Holle, F.:
Form- und funktionsgerechte Operationen.
Disk. 41. Tgg. Bayer. Chir. Vgg. München (1964)

34 Holle,F.:
Spezielle Magenchirurgie.
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1968)

35 Holle, F., Andersson, S.:
Vagotomy - latest advances.
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1974)

36 Holle, F., Holle G.E.:
Vagotomy and pyloroplastiy. Latest Advances 1975-1980.
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1980)

37 Holle, F.:
Die Entwicklung einer physiologischen Methode
für die Ulkus-Chirurgie.
Dtsch. med. Wschr. 97:779, (1972)

38 Holle, F.:
Wandlung der Ulkus-Chirurgie. Selektive proximale
Vagotomie muß mit der Pyloroplastik kombiniert werden.
Tägl. ärztl. Prax. 3:114, (1973)

39 Humphrey, C.S., A.R. Wilkinson, D. Johnston:
Dumping and diarrhoea after pyroloplasty
and rate of gastric emptying as demonstrated
by oral glucose solution.
Brit. J. Surg. 57:383-384, (1970)

40 Humphrey, C.S., A.R. Wilkinson:
The value of preserving the pylorus in the surgery
of duodenal ulcer.
Brit. J. Surg. 59:779-783, (1972)

41 Ivey, K.J.:
Acute haemorrhagic gastritis:
Modern concepts based on pathogenesis.
Gut 12:750, (1971)

42 Johnson, A.R., N.C. Moran:
Release of histamine from rat mast cells:
A comparison of the effects of 48/80 and
two antigen-antibody systems.
Fed. Proc. 28:1716, (1969)

43 Johnson, A.G., S.J. McDermott:
Lysolecithin: A factor in the pathogenesis
of gastric ulcerations?
Gut 15:710, (1974)

44 Kennedy, F., Mackay, C., Bedi, B.S., Kay, A.W.:
Trunkal vagotomy and drainage for chronic
duodenal ulcer disease: A controlled trial.
Brit. med. J. II:71, (1973)

45 Kilby, J.O.:
Duodenalgastric reflux and pyloric surgery.
Gastroenterology 58, 53, (1970)

46 Kitzke, M.:
Prospektive randomisierte tierexperimentelle
Untersuchung über den duodenogastralen Reflux
nach verschiedenen Pyloroplastikformen.
Dissertationsschrift, LMU München, 1982

47 Kivilaakso, E., C. Enholm, T.V. Kalima, M. Lempinen:
Duodenogastric reflux of lysolecithin in the
pathogenesis of experimental paranie stress ulceration.
Surgery 79:65, (1976)

48 Kivilaakso, E., D. Fromm, W. Silen:
Effects of lysolecithin on isolated gastric mucosa
Surgery 84:616, (1978)

49 Koven, I.H., Greyson, N.D., Newman, A.,
Rotstein, L., Reznick, R.:
Radionuclide test for gastric bile reflux.
Can. J. Surg. 21:422-424, (1978)

50 Kronberg, O.:
A follow-up of patients operated upon for recurrence
after vagotomy and drainage for duodenal ulcer.
Scand. J. Gastroent. 8:123-128, (1973)

51 Kümmerle, F., Rothmund, M.:
Resektionsverfahren.
Langenbecks Arch. Chir. 345:203, (Kongressband 1977)

52 Lambling, A., J.R. Gosset:
Le reflux des secretions alcalines duodeno-pancreatico-biliares en physiopathologie gastrique. J. Etude critique, clinique et experimentale de la theorie de Boldyreff.
Arch. Med. Appar. Digest. 36:533, (1947)

53 Lawson, H.H.:
The effect of the duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions.
Lancet 1:469, (1964)

54 Löhnlein, D., Reichelt, H.G., Hundeshagen, H., Pichlmayr, R.:
Die Anwendung einer neuen Methode zur Bestimmung des duodeno- und jejunogastralen Refluxes nach Magenoperationen.
Der Chirurg 48:588-591, (1977)

55 Mann, N.S.:
Bile induced acute erosive gastritis. Its prevention by antacids, cholestyramine and prostaglandine E2.
Am. J. Dig. Dis. 21:89, (1976)

56 Martin, G.P., C. Marriott, J.W. Kellaway:
Direct effect of bile salts and phospholipids on the physical properties of mucus.
Gut 19:103, (1978)

57 Orchard, R., K. Reynolds, B. Fox, R. Andrews, A. Parkins, A.G. Johnson:
Effect of lysolecithin on gastric mucosal structure and potential difference.
Gut 18:457, (1977)

58 Papp, M., J. Breuer, E. Nemeth:
On the lysolecithin content in the pancreas in experimental acute pancreatitis.
Gastroenterology 65:778, (1973)

59 Ritchie, W.P.:
Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid and ischemia.
Gastroenterology 68:699, (1975)

60 Ritchie, W.P.jr., E.W. Shearburn:
Acute gastric mucosal ulcreogenesis is dependant on the concentration of bile salt.
Surgery 80:98, (1976)

61 Ritchie, W.P.jr., E.W. Shearburn:
Influence of isoproterenol and cholestyramine on acute gastric mucosal ulcerogenesis.
Gastroenterology 73:62, (1977)

62 Rothmund, M., M. Neher:
Zur Kenntnis der alkalischen Refluxgastritis.
Med. Klinik 72:312-318, (1977)

63 Rothmund, M., Deisler, G., Kaufmann, A., Höhn, P.:
Duodenogastrischer Reflux nach Vagotomie und Pyloroplastik.
Langenbecks Ach. 340:167-178, (1976)

64 Rothmund, M.:
Therapeutisches Prinzip: Resektion.
In: Ulcus-Therapie. Blum, L.A., Siewert, J.R. (Hrsg.)
S. 203-250,
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1978)

65 Schmidt, G.F., Schneider, J., Bauer H.:
Duodenogastraler Reflux vor und nach SPV und Pyloroplastik.
In: Nicht-resezierende Ulkus-Chirurgie.
Bauer, H. (Hrsg.), S. 199-201
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1980)

66 Schmidt, G.F., Schneider, J.A., Bauer, H., Frey, K.W., Holle, F.:
Measurement of duodenogastric reflux with ^{99m}Tc-HIDA in duodenal ulcer patients.
W.J. Surg. U.D.I. 6 (1):98-102, (1982)

67 Schmidt, H., W. Creutzfeldt:
The possible role of phospholipase A in the pathogenesis of acute pancreatitis.
Scand. J. Gastroent. 4:93, (1969)

68 Schumpelick, V.:
Pathophysiologie des duodenogastralen Refluxes
In: Refluxkrankheit des Magens, Schumpelick, V., Begemann, F., Werner, B. (Hrsg.),
Enke Verlag, Stuttgart (1979)

69 Schumpelick, V., Schreiber, H.W.:
Chirurgie des Magens.
Historisches und Entwicklungstendenzen.
Med. Welt 27, Hefte 48 und 50, (1956)

70 Schumpelick, V., D. Grossner:
DGR und Streßulkus im Tierexperiment
Refluxkrankheit des Magens, 89-95, (1979)

71 Schumpelick, V., A. Garbrecht, F. Begemann:
Duodenogastraler Reflux nach Vagotomie
mit und ohne Pyroloplastik.
Z. Gastroenterologie 17:538-546, (1979)

72 Schwamberger, K.:
Duodenogastrischer Reflux nach Billroth II
sowie selektiv proximaler Vagotomie.
In: Der duodenogastrische Reflux und seine klinische Bedeutung.
Heinkel, K., Grugler, R. (Hrsg.) S. 99-103
Acron Verlag Berlin, (1978)

73 Siurala, M., Tawast, M.:
Duodenal regurgitation and the state of the gastric mucosa. With special reference to the occurrence of the surfacelowering factors in the gastric contents of cases with chronic atrophic gastritis.
Acta Med. Scand. 153:451, (1956)

74 Smith, G.M.:
An experimental study of relation of bile to ulceration of the mucuos membrane of the stomach.
J. Med. Res. 30:147, (1914)

75 Spiro, H.:
Stomach damage from aspirin, steroids and antimetabolites.
Am. J. Dig. Dis. 12:323, (1962)

76 Tanner, N.C.:
Surgery of peptic ulceration
and its complications.
Postgrad. med. J. 30:523, (1954)

77 Watkinson, G.:
A study of changes in pH of gastric contents in
peptic ulcer using the twenty-four hour test meal.
Gastroenterology 18:377, (1951)

78 Weinberg, I.A.:
Vagotomy and pyloroplastic in the treatment
of dudenal ulcer.
Am. J. Surg. 92:202, (1956)

79 Werner, B., Schumpelick, V.:
Postgastrektomie-Syndrome.
Münch. Med. Wschr.120, Nr. 51/52:1711-1741, (1978)

80 Werther, J.L., H.D. Janowitz, W.P. Dyck,
M.L. Chapman, J. Rudick:
The effect of bile on electrolyte movement
across canine gastric antral and fundic mucosa.
Gastroenterology 59:691, (1970)

81 Wiesener, J.:
Zur ulzerogenen Wirkung von Galle und Gallensäuren
bei Ratten im Immobilisationsstreß.
Z. Gastroent. 12:539, (1974)

82 Wlodek, G.K., R.K. Leach:
The effect of ulceration on the ability of the
gastric mucosa to contain an acid solution
Canad. J. Surg. 11:5, (1968)

83 Wölffler, A.:
Gastroenterostomie.
Zbl. Chir. 8:705, (1881)

Herrn Prof. Dr. Fritz Holle danke ich
für die großzügige Bereitstellung sämtlicher technischer und personeller Einrichtungen seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. Hartwig Bauer danke ich
ganz herzlich für die Überlassung des
Themas sowie für sein tatkräftiges Einsetzen, das die Fertigstellung dieser
Arbeit ermöglichte.

Herrn Dr. med. Gerd Schmidt möchte ich
für die vielen Ratschläge und Anregungen
danken, die er mir bei den Untersuchungen
und im theoretischen Aufbau der Arbeit
zukommen ließ.

Außerdem gilt mein Dank Frau I. Lehr,
die mir bei meiner Tätigkeit im Labor über
viele Wochen hilfreich zur Seite stand.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Pieter Kunheim,
der mit großem Aufwand die technische Produktion der Arbeit übernommen hat.

L E B E N S L A U F

Am 25.5.1950 wurde ich, Günter Karl-Heinz Hugo Ernst, als Sohn des Dr. med. Helmut Ernst und seiner Ehefrau Eleonore, geb. Schlemmer-Hübsch, in München geboren. Nach vier Volksschulklassen in Bad Wiessee und dem Besuch des Gymnasiums in Tegernsee und Ising legte ich 1971 am mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium des Landschulheims Schloß Ising am Chiemsee das Abitur ab.

Während meiner Wartezeit auf das Medizinstudium begann ich 1973 eine zweijährige Lehre bei der Bayerischen Vereinsbank in München, die ich 1975 mit der IHK-Prüfung zum Bankkaufmann abschloß.

Seit dem Wintersemester 1976/77 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Humanmedizin, an der ich im November 1982 die Ärztliche Prüfung bestand.

Nach halbjähriger Tätigkeit in einer internistischen Praxis arbeite ich jetzt seit Juli 1983 als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Kaufbeuren.